

COMMENT J'EXPLORE...

UNE MACROCÉPHALIE

VANDEN BRANDE L (1), ALKAN S (1), BARREA C (1), LEROY P (1)

RÉSUMÉ : La macrocéphalie est un motif fréquent de demande d'avis en consultation de neuropédiatrie. Il s'agit d'un signe somatique peu spécifique et pouvant être isolé, être le signe d'une pathologie acquise grave ou faire partie d'un tableau syndromique. L'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie sont des éléments clés de la stratégie diagnostique. La découverte de signes d'hypertension intracrânienne implique une mise au point en urgence. La génétique, notamment la réalisation de l'exome, a permis la caractérisation de différents syndromes associant la macrocéphalie et des troubles du neurodéveloppement. Compte tenu des évolutions technologiques, une mise à jour des pratiques, basée sur la clinique, est proposée dans cet article.

MOTS-CLÉS : *Macrocéphalie - Mégalencéphalie - Pédiatrie - Hydrocéphalie*

HOW I EXPLORE... MACROCEPHALY

SUMMARY : Macrocephaly is a frequent reason for seeking advice in a pediatric neurology consultation. It is a non-specific neurological sign that can be isolated, be the sign of a serious acquired pathology or be part of a syndromic picture. Clinical history, physical examination and imaging are key elements of the diagnostic strategy. Signs of intracranial hypertension require an emergency work-up. Genetics, exome in particular, has enabled the characterization of various syndromes associating macrocephaly and neurodevelopmental delay. In this article, we propose an update of practices based on clinical signs.

KEYWORDS : *Macrocephaly - Megalencephaly - Paediatric - Hydrocephaly*

INTRODUCTION

La macrocéphalie est définie comme un périmètre crânien supérieur ou égal à 2 déviations standards (DS), soit un peu au-delà du percentile 97. La mégalencéphalie est définie comme un poids ou une taille de l'encéphale supérieur à 2 DS. Elle est considérée comme significative si égale ou supérieure à 3 DS. Il s'agit d'une entité récurrente dans la pratique du pédiatre et du médecin généraliste, et c'est un motif fréquent de demande d'avis spécialisé en neuropédiatrie. Il s'agit d'un signe clinique non spécifique qui peut être isolé, faire partie d'un syndrome pouvant affecter le neurodéveloppement, ou être le signe d'une pathologie acquise potentiellement grave.

Le périmètre crânien est mesuré en prenant la circonférence occipitofrontale. À la naissance, le périmètre crânien d'un enfant à terme varie de 32 à 37 cm et augmente environ de 0,4 cm par semaine durant les premiers mois et d'1 cm par mois par la suite. L'évolution du périmètre crânien dépend principalement de la croissance du tissu cérébral qui atteint son apogée durant les 2 premières années de vie. À l'âge adulte, le périmètre crânien varie de 52 à 58 cm chez la femme et de 52,5 à 58,5 cm chez l'homme (1).

La mesure régulière du périmètre crânien, rapprochée dans les premiers mois de vie et

son report sur les courbes appropriées sont essentiels afin de déceler toute macrocéphalie, mais également de déceler tout décrochage aigu orientant vers une pathologie évolutive. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire et, dans une certaine mesure, par échographie transfontanellaire, est un élément clé de la mise au point.

APPROCHE CLINIQUE

L'évaluation commence toujours par une anamnèse reprenant les antécédents familiaux et personnels du patient, dont les antécédents prénataux et périnataux (échographies anténatales, notion d'infection anténatale). Les différentes étapes du développement psychomoteur de l'enfant sont détaillées.

Le poids, la taille et le périmètre crânien de l'enfant sont mesurés et reportés sur les courbes adéquates ainsi que le périmètre crânien des deux parents. Les courbes couramment utilisées en Belgique sont celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), celles de Flandres 2004 de la Vrije Universiteit Brussel (2) et la courbe de périmètre crânien de Nellhaus datant de 1968 (1) mais ayant l'avantage d'avoir rassemblé les mesures de périmètres crâniens de patients de différentes ethnies de 0 à 18 ans. Des mesures rapprochées durant les premiers mois de vie permettent de déterminer la cinétique d'évolution du périmètre crânien et d'orienter les examens complémentaires.

Un examen clinique et neurologique détaillé est réalisé à la recherche d'une organoméga-

(1) Service de Pédiatrie, Département de Neuropédiatrie, CHU Liège, Belgique.

lie, de traits dysmorphiques, d'un syndrome neurologique systématisé, d'un trouble du neurodéveloppement, d'anomalies cutanées et de malformations musculosquelettiques. Ces éléments anamnestiques et cliniques spécifiques recueillis à la consultation sont essentiels pour orienter le diagnostic (**Tableau I**).

En parallèle, il est indispensable de rechercher tout symptôme évocateur d'une hypertension intracrânienne (HTIC) en fonction de l'âge de l'enfant. Des céphalées à prédominance nocturne et matinales, accompagnées de vomissements sans nausées, des troubles visuels (strabisme convergent et diplopie, flou visuel), une apathie et un ralentissement cognitif doivent faire évoquer le diagnostic. Chez l'enfant jeune dont les fontanelles sont toujours ouvertes et les sutures non soudées, on recherchera un décrochage évolutif du périmètre crânien, une fontanelle antérieure bombante, une disjonction des sutures, des yeux en coucher de soleil et une dilatation des veines du scalp. Notez que l'œdème papillaire est un signe indirect inconstant d'HTIC et que son absence n'exclut pas le diagnostic (3).

Ces éléments, ainsi que l'IRM cérébrale, orientent la stratégie diagnostique (**Figure 1**).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

IMAGERIE CÉRÉBRALE

L'imagerie cérébrale est l'élément le plus important dans l'investigation d'une macrocéphalie. L'échographie transfontanelle est utile pour réaliser un premier examen rapide, non invasif et non irradiant chez le nourrisson dont la fontanelle antérieure est toujours ouverte. Il permet de déceler de manière rapide différentes pathologies dont l'hydrocéphalie obstructive. L'IRM cérébrale, réalisée au besoin sous anesthésie générale chez le jeune enfant, reste l'examen de choix pour préciser l'atteinte anatomique et orienter le diagnostic (4). Le CT-scanner n'est pas utilisé en première intention, excepté dans un contexte d'urgence si l'IRM cérébrale n'est pas réalisable ou pour préciser une atteinte osseuse.

EXAMEN OPHTHALMOLOGIQUE

L'examen ophtalmologique sera réalisé à la recherche de signes indirects d'HTIC, mais également afin de rechercher des anomalies du fond d'œil (macula rouge cerise dans les gangliosidoses GM2) et une rétinopathie (maladie

de Menkes). Des opacités cornéennes et/ou un glaucome peuvent être un signe de mucopolysaccharidose.

EXAMEN DERMATOLOGIQUE

L'examen dermatologique pourra aider à confirmer la présence de taches café-au-lait (neurofibromatose de type 1) ou de taches hypochromes à la lumière de Wood (sclérose tubéreuse de Bourneville).

RECHERCHE DE MALFORMATIONS ASSOCIÉES

La réalisation d'une échographie cardiaque et abdominale est recommandée dans les syndromes polymalformatifs et de dysmorphie faciale. En fonction de la clinique, des radiographies de squelette et un âge osseux peuvent être recommandés.

ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME

Cet examen permet de dépister ou confirmer la présence d'une épilepsie en cas de signes suggestifs. L'enregistrement vidéo permettra de caractériser la phénoménologie des crises.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Une biologie d'orientation générale et une exploration du métabolisme osseux peuvent être proposés (calcium, phosphate, vitamine D, phosphatases alcalines, PTH). Un bilan métabolique de dépistage, comportant un dosage de l'ammoniémie, une chromatographie des acides aminés sanguins et des acides organiques urinaires, un dosage du cuivre sanguin, de la céruloplasmine et des mucopolysaccharides urinaires, sera effectué et approfondi en fonction de signes cliniques plus spécifiques et des résultats de l'IRM cérébrale.

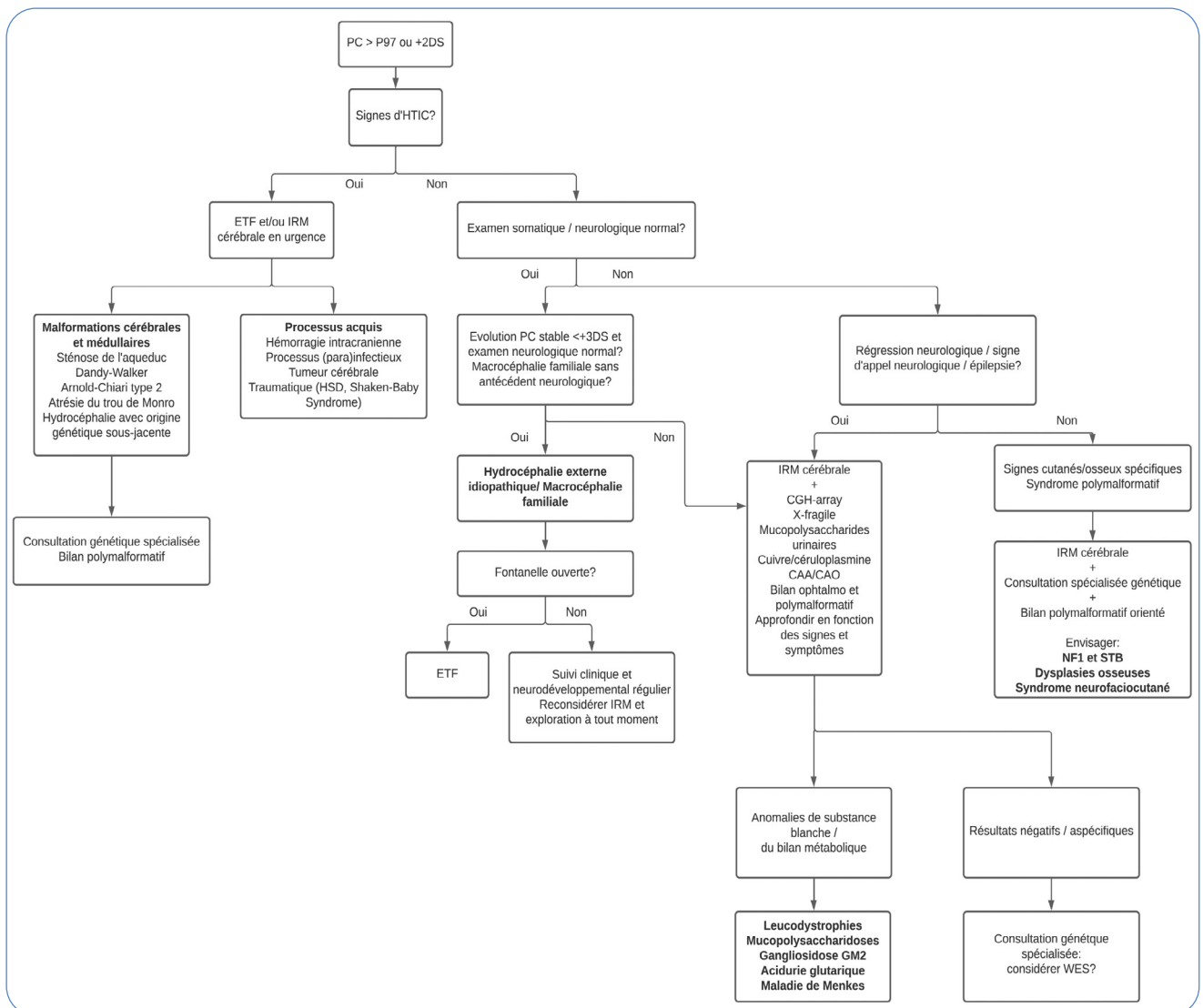
EXPLORATIONS GÉNÉTIQUES

Elles seront d'abord orientées en fonction des hypothèses diagnostiques (**Figure 2**). En cas de trouble du neurodéveloppement et/ou de dysmorphies, l'exploration préliminaire comportera la recherche de l'X-fragile et la réalisation d'une CGH («Comparative Genomic Hybridization») Array. Une consultation spécialisée en génétique est recommandée. Les progrès réalisés ces dernières années ont permis la découverte de nombreux gènes associés aux mégalencéphalies grâce au «Whole Exome Sequencing» (WES) en trio (5, 6). Il est de plus en plus communément admis que cette démarche est moins onéreuse et plus rapide que la recherche diagnostique pas à pas.

Tableau I. Éléments anamnestiques et cliniques d'orientation diagnostique

	ÉLÉMENTS D'ORIENTATION	PATHOLOGIES ASSOCIÉES
TRAITS DYSMORPHIQUES	Traits épaissis, hirsutisme	Mucopolysaccharidose
	Front large, hypertélorisme, fentes palpébrales vers le bas, hélix épais, cou court, macrognathie	Noonan
ANOMALIES CUTANÉES ET DES PHANÈRES	Taches café au lait, neurofibromes, lentigines	Neurofibromatose
	Taches achromiques	Sclérose tubéreuse de Bourneville
	Alopécie	Maladie de Menkes
	Lipomes	PTEN-related hamartoma tumor syndrome
ORGANOMÉGALIE	Hépatosplénomégalie	Mucopolysaccharidoses
CROISSANCE STATUROPONDÉRALE	Grande taille	Syndrome de Sotos
		Syndrome de Primrose
		PTEN-related hamartoma tumor syndrome
	Petite taille	Syndrome neurofaciocutané, Noonan
		Mucopolysaccharidoses
	Macrocéphalie/ mégalencéphalie pré/néonatale	Anomalies anatomiques causant une hydrocéphalie (sténose de l'aqueduc, myéломéningocèle,...)
		Syndrome de Sotos
Acidurie glutarique de type 1		
ANOMALIES NEUROLOGIQUES	Spasticité, syndrome pyramidal	Leucodystrophies
		Gangliosidoses à GM2 (Tay-Sachs)
	Syndrome extrapyramidal, dystonie	Acidurie glutarique de type1
		Leucodystrophies
	Régression psychomotrice	Acidurie glutarique de type 1
		Maladie de Menkes
		Gangliosidoses à GM2 (Tay-Sachs)
		Hydrocéphalie
	Élargissement persistant de la fontanelle	Achondroplasie
		Rachitisme
		Dysplasie cléidocrânienne
		Ostéogenèse imparfaite
		X-fragile
	Troubles du neurodéveloppement (traits autistiques, troubles du développement intellectuel)	Mutations de la voie PI3K-AKT-mTOR
		PTEN-related hamartoma tumor syndrome
		Syndrome de Primrose
Leucodystrophies		
Épilepsie	Gangliosidoses à GM2 (Tay-Sachs)	
	Maladie de Menkes	
	Ostéogenèse imparfaite	
ANOMALIES MUSCULO-SQUELETTIQUES	Anomalies osseuses	Achondroplasie
		Dysostose cléidocrânienne
		Ostéopétrose
		Hyperphosphatasie
		Dysplasie métaphysaire
		PTEN-related hamartoma tumor syndrome
	Syndactylie	Mutations de la voie PI3K-AKT-mTOR
Scoliose	Mucopolysaccharidoses	
	Syndrome de Sotos	

Figure 1. Stratégie diagnostique



PC : périmètre crânien, HTIC : hypertension intracrânienne, ETF : échographie transfontanelle, CAA : chromatographie des acides aminés, CAO : chromatographie des acides organiques, NF1 : neurofibromatose de type 1, STB : sclérose tubéreuse de Bourneville

CONSIDÉRATIONS SPÉCIFIQUES

HYDROCÉPHALIE

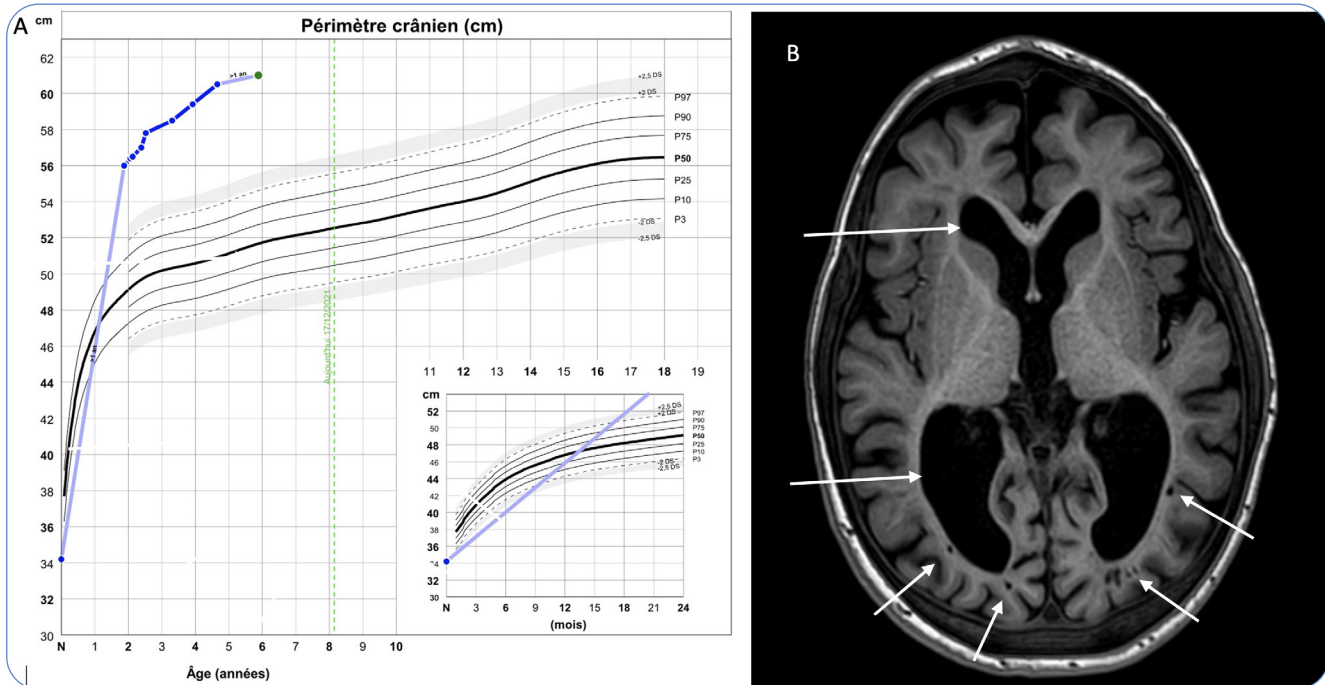
Elle résulte d'un défaut de circulation ou d'un défaut de résorption du liquide céphalorachidien.

L'hydrocéphalie congénitale est causée par des malformations du système nerveux central telles qu'une sténose de l'aqueduc de Sylvius, une malformation d'Arnold-Chiari type 2, un myéloméningocèle, une malformation de Dandy-Walker, un kyste avec effet de masse ou une atrésie congénitale du foramen de Monro.

Ces malformations peuvent parfois être détectées précocement, grâce aux échographies anténatales et à l'IRM fœtale.

De plus en plus de causes génétiques sont mises en évidence dans les tableaux de sténose de l'aqueduc de Sylvius : les mutations du gène *L1CAM* (transmission liée à l'X) représentent environ 10 % des cas d'hydrocéphalie congénitale liée à une sténose de l'aqueduc de Sylvius chez les garçons. Des mutations des gènes *CCDC88C* et *MPDZ* (hydrocéphalies non syndromiques de transmission autosomique récessive), des gènes impliqués dans les dystroglycanopathies (*POMT1*, *POMT2*, *POMGT1*, etc.), *NF1* (neurofibromatose de type 1), la voie Ras-Raf-MEK-ERK (rasopathies), *KRAS* et

Figure 2. Patient atteint de mucopolysaccharidose de type 2 (maladie de Hunter). A) Courbe de croissance montrant un décrochage de périmètre crânien au-delà de +4DS. B) IRM cérébrale, séquence Flair, montrant une dilatation des ventricules et un élargissement des espaces de Virchow-Robin



PTPN11 (syndrome de Noonan), HRAS (syndrome de Costello), CC2D2A, TMEM67, MKS1 (dyskinésies ciliaires primitives et autres ciliopathies), mènent à des tableaux d'hydrocéphalie souvent non isolée (7).

L'hydrocéphalie acquise peut être causée par une hémorragie intraventriculaire, des complications infectieuses et post-infectieuses (méningites), ou encore, par la présence de tumeurs (tumeurs de la région hypothalamique, tumeurs de la fosse postérieure, tumeurs des plexus choroïdes).

HYDROCÉPHALIE EXTERNE «BÉNIGNE» OU «IDIOPATHIQUE»

La prévalence est de 0,4 pour 1.000 naissances (8). L'histoire clinique est caractérisée par un décrochage du périmètre crânien, parfois rapide, qui mène aux investigations et ensuite, au diagnostic. Tous les patients ne présentent pas un périmètre crânien supérieur à 2DS, donc une macrocéphalie à proprement parler.

Typiquement, l'imagerie montre un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens, à prédominance fronto-temporale, et des ventricules de taille normale ou modérément élargis. On retrouve fréquemment une histoire familiale ou un antécédent de prématurité. Le développement psychomoteur de la plupart de ces

patients est réputé normal. L'étude pilote de Maruccia et coll. a démontrée chez ces patients une fragilité dans le développement moteur à l'échelle de Bayley (9). La possibilité que l'hydrocéphalie externe idiopathique soit associée à des syndromes génétiques comprenant un décalage transitoire des acquisitions ou un trouble du neurodéveloppement plus permanent n'est donc pas négligeable et nécessite un suivi clinique rapproché et des échelles de dépistage adéquats. Sur le plan génétique, des variants dans le gène *EEF2* ont récemment été découverts chez trois patients présentant un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens, une hydrocéphalie légère et un tableau de troubles du neurodéveloppement (10).

Le diagnostic différentiel de l'hydrocéphalie externe idiopathique devra se faire, entre autres, avec une mucopolysaccharidose, une acidurie glutarique de type 1 et un syndrome de Sotos, pathologies dans lesquelles un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens peut être retrouvé initialement de manière isolée.

LEUCODYSTROPHIES

Les leucodystrophies sont un groupe de pathologies hétérogènes, d'origine génétique et métabolique, ayant pour point commun de toucher la substance blanche cérébrale. La topo-

graphie de l'atteinte (hyperintensité T2-Flair de la substance blanche) et l'association à d'autres éléments (kystes, par exemple) permettent de débiter l'orientation diagnostique. Dans certains cas, étant donné que l'atteinte de la substance blanche est progressive, l'IRM cérébrale doit être répétée pour faire la distinction entre un simple retard de myélinisation, une pathologie hypomyélinisante et une pathologie démyélinisante.

Les leucodystrophies se présentant avec une mégalencéphalie progressive associée sont l'encéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (gènes MLC1 et HEPA-CAM), la maladie d'Alexander (mutations GFAP chez 95 % des patients) et la maladie de Canavan (gène ASPA). Chacune peut se présenter sous une forme congénitale, infantile, juvénile ou à l'âge adulte; la sévérité du tableau est variable et souvent corrélée à la précocité d'apparition des premiers symptômes. Un retard psychomoteur puis une régression psychomotrice avec un syndrome cérébellospastique et une épilepsie sont souvent la règle (11).

ACIDURIE GLUTARIQUE

L'acidurie glutarique de type 1 est causée par des mutations dans le gène GCDH, causant une accumulation d'acide glutarique et de 3-hydroxyglutarate, notamment au niveau du système nerveux central. Les patients présentent typiquement une macrocéphalie à la naissance ou dans les premiers mois de vie, un retard ou une régression psychomotrice, de la dystonie et/ou une encéphalopathie déclenchée par un traumatisme ou une infection (12).

LIPIDOSES

Les mucopolysaccharidoses sont un groupe de maladies lysosomales, hétérogènes sur le plan clinique, biologique et génétique. Elles ont en commun des traits dysmorphiques, une atteinte neurologique, ostéoarticulaire et systémique. Les mucopolysaccharidoses de type 1 (maladie de Hurler-Scheie), de type 2 (maladie de Hunter) et de type 3 (maladie de San Filippo) se présentent avec une macrocéphalie (Figure 2). La macrocéphalie est généralement due à une hydrocéphalie secondaire à un défaut de résorption du liquide céphalo-rachidien sur accumulation de métabolites dans les espaces péricérébraux (4).

Les patients atteints de la forme infantile de gangliosidose à GM2 (forme Tay-Sachs), liée à un déficit en hexosaminidase A (gène HEXA), peuvent présenter une macrocéphalie. Les

caractéristiques cliniques associées sont une stagnation puis une régression psychomotrice rapide, un syndrome pyramidal et une épilepsie focale avec des clonies audiogènes. La présence de macula rouge cerise au fond d'œil est un signe caractéristique (13). L'IRM cérébrale peut révéler des anomalies de substance blanche et des noyaux gris de la base.

MALADIE DE MENKES

La maladie de Menkes est une pathologie du métabolisme du cuivre associée à des mutations du gène ATP7A. Elle se présente, classiquement, avec l'apparition d'une régression psychomotrice dans les premiers mois de vie, une hypotonie évoluant vers une spasticité et un retard staturopondéral progressif. Des anomalies cutanées, vasculaires, urogénitales et musculosquelettiques peuvent être présentes. Les cheveux sont rares, d'une structure semblable à un fil de fer, et hypopigmentés (14).

SYNDROME DE SOTOS ET SOTOS-LIKE

Ce syndrome est caractérisé par une mégalencéphalie, une grande taille («gigantisme») et un trouble variable du neurodéveloppement. D'autres caractéristiques peuvent s'ajouter telles qu'une dysmorphie, des anomalies cardiaques, une épilepsie et des anomalies rénales (15). Environ 60 à 90 % des patients présentent une mutation dans le gène NSD1. Des mutations dans les gènes DNMT3A and SETD2 ont été découvertes chez des patients présentant un tableau incomplet («Sotos-like») (16).

MUTATIONS DE LA VOIE PI3K-AKT-MTOR ET PTEN-RELATED HAMARTOMA TUMOR SYNDROME

Les anomalies génétiques de cette voie (gènes PTEN, AKT1, AKT3, PIK3CA, MTOR, PIK3R2, CCND2, PPP2R5D et PPP2R1A) sont responsables d'un spectre phénotypique large (contenant les anciennes appellations hémimégalencéphalie, syndrome de malformation macrocéphalie-capillaire, syndrome hydrocéphalie-mégalencéphalie-polymicrogyrie) dont les caractéristiques principales sont une macrocéphalie associée à un trouble du neurodéveloppement, avec ou sans troubles du spectre autistique (17, 18). Les patients présentant une atteinte de cette voie peuvent présenter un périmètre crânien atteignant jusqu'à plus de 10 DS (19). Les mutations de cette voie favorisent l'apparition de cancers : les mutations de PTEN favorisent l'apparition de cancer du sein, de l'endomètre, de la thyroïde et de mélanome. Les mutations du gène PIK3CA augmentent le

risque de tumeur de Wilms. Un conseil génétique familial et une surveillance oncologique au long cours sont donc appropriés.

SUIVI

Comme la macrocéphalie peut être un signe clinique isolé d'une pathologie neurologique débutante, un suivi clinique régulier avec report des mesures de croissance sur les courbes est indispensable. La répétition de l'IRM cérébrale doit être envisagée dans certains contextes cliniques (notamment en cas de régression psychomotrice pouvant signer une pathologie dégénérative débutante telle qu'une leucodystrophie). Par ailleurs, il faut accorder une importance particulière à la détection précoce d'un trouble du neurodéveloppement. Dans ce contexte, la collaboration des différents partenaires prenant en charge l'enfant (médecins généralistes, pédiatres, Office National de l'Enfance (ONE), enseignants, centres psychomédico-sociaux) est essentielle. L'évaluation sera réalisée à partir d'échelles appropriées.

CONCLUSIONS

La macrocéphalie et la mégalencéphalie sont des symptômes récurrents pouvant être associés à de nombreuses pathologies neurologiques et multisystémiques. La clinique et l'imagerie cérébrale par IRM sont deux éléments clés de l'orientation diagnostique. Quelle que ce soit la pathologie, de plus en plus de gènes responsables sont identifiés, y compris dans certaines malformations congénitales. L'association avec un trouble du neurodéveloppement doit être recherchée afin d'orienter le diagnostic et de mettre en place une prise en charge adéquate.

BIBLIOGRAPHIE

- Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968;**41**:106-14.
- Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. *Ann Hum Biol* 2009;**36**:680-94.
- Aylward SC, Aronowitz C, Roach ES. Intracranial hypertension without papilledema in children. *J Child Neurol* 2016;**31**:177-83.
- Orrù E, Calloni SF, Tekes A, et al. The child with macrocephaly: differential diagnosis and neuroimaging findings. *Am J Roentgenol* 2018;**210**:848-59.
- van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf NI. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 2019;**18**:962-72.
- Tapper WJ, Foulds N, Cross NCP, et al. Megalencephaly syndromes: exome pipeline strategies for detecting low-level mosaic mutations. *PLoS ONE* 2014;**31**:9:e86940.
- Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet* 2016;**387**:788-99.
- Wiig US, Zahl SM, Egge A, et al. Epidemiology of benign external hydrocephalus in Norway-A population-based study. *Pediatr Neurol* 2017;**73**:36-41.
- Maruccia F, Gomáriz L, Rosas K, et al. Neurodevelopmental profile in children with benign external hydrocephalus syndrome. A pilot cohort study. *Childs Nerv Syst* 2021;**37**:2799-806.
- Nabais Sá MJ, Olson AN, Yoon G, et al. De novo variants in *EEF2* cause a neurodevelopmental disorder with benign external hydrocephalus. *Hum Mol Genet* 2021 25;**29**:3892-9.
- Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab* 2015;**114**:501-15.
- Gürbüz BB, Yılmaz DY, Coşkun T, et al. Glutaric aciduria type 1: Genetic and phenotypic spectrum in 53 patients. *Eur J Med Genet* 2020;**63**:104032.
- Pavone P, Praticò AD, Rizzo R, et al. A clinical review on megalencephaly: A large brain as a possible sign of cerebral impairment. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**:e6814.
- Tümer Z, Møller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet* 2010;**18**:511-8.
- Tatton-Brown K, Cole TR, Rahman N. Sotos Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/>
- Tlemsani C, Luscan A, Leulliot N, et al. SETD2 and DNMT3A screen in the Sotos-like syndrome French cohort. *J Med Genet* 2016;**53**:743-51.
- Yeung KS, Tso WWY, Ip JJK, et al. Identification of mutations in the PI3K-AKT-mTOR signalling pathway in patients with macrocephaly and developmental delay and/or autism. *Mol Autism* 2017;**8**:66.
- Kurata H, Shirai K, Saito Y, et al. Neurodevelopmental disorders in children with macrocephaly: A prevalence study and PTEN gene analysis. *Brain Dev* 2018;**40**:36-41.
- Alcantara D, Timms AE, Gripp K, et al. Mutations of *AKT3* are associated with a wide spectrum of developmental disorders including extreme megalencephaly. *Brain* 2017;**140**:2610-22.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr L. Vanden Brande, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : laura.vandenbrande@chuliege.be